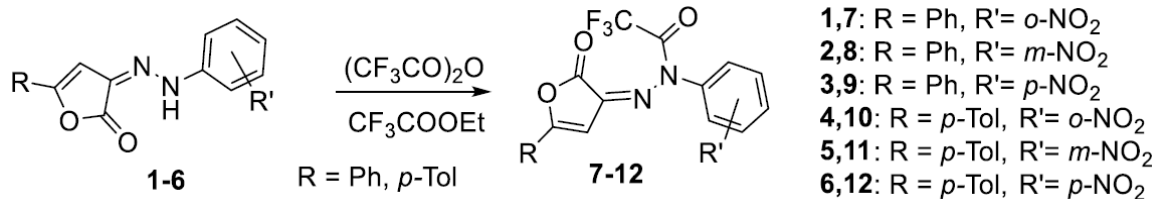


## PR-86

**АКТИВНОСТЬ ТРИФТОРАЦЕТИЛ 3-АРИЛГИДРАЗОНО-3H-ФУРАН-2-ОНОВ В ОТНОШЕНИИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 (ACE2), «ТОЧКИ ВХОДА» КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2****А. В. Волкова<sup>1</sup>, В. С. Гринёв<sup>1,2</sup>, А. Ю. Егорова<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83;<sup>2</sup> Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, 410049, Россия, г. Саратов, просп. Энтузиастов, 13

E-mail: ms.asagi@mail.ru

В настоящее время поиск антивирусных препаратов, обладающих активностью в отношении новых штаммов различных не клеточных патогенов, весьма актуален и ведется среди различных классов органических соединений. Особого внимания заслуживают фтор-содержащие производные гетероциклических систем благодаря своему уникальному сочетанию биологической активности и высокой биодоступности. Нами синтезирован ряд 2,2,2-трифтор-N-(нитрофенил)-N'-(2-оксо-5-R-фуран-3(2H)-илиден)ацетогидразидов **7-12**, являющихся производными 5-R-3-(2-нитрофенилгидразилен)фуран-2(3H)-онов **1-6**.



На первом этапе оценки биологической активности и эффективности модификации введением трифторацетильной группы нами были проанализированы изменения таких параметров, как липофильность (Log *P*) и топологической площади полярной поверхности молекулы (TPSA) в соединениях **7-12** по сравнению с их предшественниками **1-6**. Показано, что введение трифторацетильной группы увеличивает индекс липофильности в пределах 8,3–9,4%, а TPSA – примерно на 8%.

В ходе дальнейшего исследования биологической активности *in silico* нами предприняты попытки учесть для **7-12** помимо плоской структуры их стерические и конформационные особенности, что возможно при использовании метода молекулярного докинга. В качестве мишени нами был выбран ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) человека, который является рецептором и «точкой входа» в клетку некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19, пандемия которого в настоящее время наблюдается по всему миру (общее число зараженных по состоянию на 25 октября 2020 г. – более 42 млн человек). Ингибиторы АПФ2 могут обладать противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Структурные данные для молекулярного докинга были взяты из комплекса химерного рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 с АПФ2, депонированного в международной базе данных белков PDB под кодом 6VW1. В качестве лигандов были взяты исходные гидразоны **1-6**, а также их трифторацетильные производные **7-12**.

Показано, что все исследованные лиганды **1-12** имеют хорошее сродство к АПФ2. Введение в структуру трифторацетильного заместителя приводит к уменьшению энергии комплекса с рецептором на 58,3–68,2%, причем *n*-толил-замещенные молекулы проявляют большее сродство по сравнению с их фенил-замещенными гомологами. Однозначной корреляции между положением нитрозаместителя в арилгидразонном фрагменте и энергией комплекса выявлено не было, однако несколько более высокие индексы липофильности *n*-нитрозамещенных производных позволяют предположить их предпочтительность по сравнению с *o*- и *m*-аналогами.